

ИНСТРУКЦИЯ

НД РБ

по медицинскому применению

лекарственного средства

7096 - 2019

БИЦИЛЛИН®-3

Торговое наименование: Бициллин®-3 порошок для приготовления суспензии для внутримышечного введения 600 000 ЕД, 1200000 ЕД.

Международное непатентованное название (МНН): отсутствует.

Описание: Белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок, склонный к комкованию, образующий при прибавлении воды стойкую суспензию.

Состав на один флакон: 600000 ЕД 1200000 ЕД

Действующие вещества:

бензатина бензилпенициллин 200000 ЕД 400000 ЕД

бензилпенициллин натрия 200000 ЕД 400000 ЕД

(бензилпенициллина натриевая соль)

бензилпенициллин прокаин 200000 ЕД 400000 ЕД

(бензилпенициллина новокаиновая соль)

Форма выпуска: порошок для приготовления суспензии для внутримышечного введения.

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства для системного применения. Бета-лактамы антибиотики, пенициллины.

Пенициллины, чувствительные к бета-лактамазам.

Код АТХ: [J01CE30].

Фармакологическое действие

Фармакодинамика.

Комбинированный бактерицидный препарат 3 солей бензилпенициллина: дибензил-этилендиаминовой, прокаиновой, натриевой, обладающих длительным действием. Подавляет синтез клеточной стенки микроорганизмов.

Спектр антибактериальной активности

ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ВИДЫ

Аэробные грамположительные микроорганизмы

Actinomyces israeli

Streptococcus agalactiae

Corynebacterium diphtheriae

Streptococcus pneumoniae

Enterococcus faecalis

Streptococcus pyogenes

Erysipelothrix rhusiopathiae

Streptococcus dysgalactiae подвид *equisimili*
(Стрептококки группы А, С, G, H, L и M)

Gardnerella vaginalis

Стрептококки группы "Viridans"

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

Borrelia burgdorferi

Haemophilus influenzae

Eikenella corrodens

Neisseria meningitidis

Анаэробные микроорганизмы

Clostridium perfringens

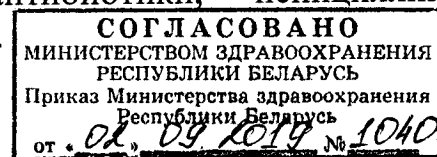
Peptococcus spp.

Clostridium tetani

Peptostreptococcus spp.

Fusobacterium spp.

Veillonella parvula

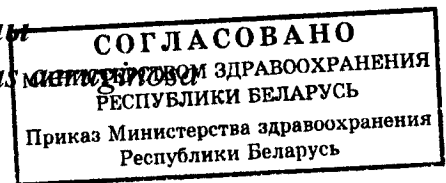


Другие микроорганизмы

7096 - 2019

*Treponema pallidum***ВИДЫ МИКРООРГАНИЗМОВ, КОТОРЫЕ МОГУТ ПРИОБРЕТАТЬ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ****Аэробные грамположительные микроорганизмы***Staphylococcus aureus**Staphylococcus haemolyticus**Staphylococcus epidermidis**Staphylococcus hominis***Аэробные грамотрицательные микроорганизмы***Neisseria gonorrhoeae***РЕЗИСТЕНТНЫЕ ВИДЫ****Аэробные грамположительные микроорганизмы***Enterococcus faecium**Nocardia asteroides***Аэробные грамотрицательные микроорганизмы**

Все виды группы

*Pseudomonas**Enterobacteriaceae**Moraxella catarrhalis***Анаэробные микроорганизмы***Bacteroides* spp.**Другие микроорганизмы***Chlamydia* spp.*Legionella pneumophila**Chlamydophila* spp.*Mycoplasma* spp.**Фармакокинетика**

После внутримышечного введения медленно всасывается с высвобождением из депо бензилпенициллина. При однократном введении сохраняется в средней терапевтической концентрации 6-7 сут. Время, необходимое для достижения максимальной концентрации (TC_{max}) в плазме - 12-24 ч после инъекции. На 14 день после введения 2.4 млн ЕД концентрация в сыворотке крови составляет 0.12 мкг/мл; на 21 день после введения 1.2 млн ЕД - 0.06 мкг/мл (1 ЕД = 0.6 мкг). Проникновение в жидкости высокое, в ткани - низкое. Связь с белками плазмы - 40-60%. Проникает через плацентарный барьер, обнаруживается в молоке матери. Метаболизируется незначительно, выводится преимущественно почками в неизмененном виде.

У новорожденных и маленьких детей, а также у лиц с нарушениями функции почек экскреция значительно задерживается. Поскольку у пожилых пациентов чаще встречаются нарушения функции почек, следует заниматься подбором дозы и мониторингом почечной функции.

Соли бензилпенициллина, присутствующие в препарате, различаются по своей фармакокинетике.

В то время как действие бензилпенициллина натрия начинается немедленно и длится в течение короткого времени, бензилпенициллин прокаин вызывает пролонгированное высвобождение бензилпенициллина и бензатина бензилпенициллина в виде эффекта депо в течение нескольких дней.

После внутримышечной инъекции 0,5 и 1 млн. ЕД бензилпенициллина натрия концентрации в плазме через один час составляют 4,8 и 12 мкг/мл. Из-за

периода полувыведения бензилпенициллина от 30 до 60 минут уровни в сыворотке быстро уменьшаются.

Абсорбция бензилпенициллин-прокаиновой части отсрочена, поэтому эффективные концентрации в сыворотке все еще обнаруживаются через 24 часа. После введения 300 000 ЕД бензилпенициллина прокаина пиковая концентрация бензилпенициллина 0,9 мкг/мл достигается в течение от 1 до 3 часов, снижаясь до 0,1 мкг/мл через 24 часа и до 0,03 мкг/мл через 48 часов. Период полувыведения бензилпенициллин-прокаина составляет > 12 часов.

Бензилпенициллин-бензатин после внутримышечной инъекции медленно гидролизуется в тканевых депо до бензилпенициллина и затем всасывается. Минимальные уровни в сыворотке для безопасного воздействия на стрептококки А и другие восприимчивые патогены составляют 0,03 ЕД/мл бензилпенициллина. С учетом факторов безопасности требуется 0,1 ЕД/мл. У взрослых уровень в сыворотке падает ниже 300 000 ЕД. Бензилпенициллин-бензатин не достигает этого значения даже в течение 70 часов. Период полувыведения для бензилпенициллин-бензатина составляет более 24 часов.

Распределение

Объем распределения бензилпенициллина соответствует внеклеточному пространству. Связывание с белками плазмы составляет около 50%.

Бензилпенициллин хорошо проникает в ткани. В основном в кожу, легкие, почечную ткань и печень, меньше в мышечную и костную ткань. В большинстве тканей внеклеточные концентрации составляют от 25 до 60% от уровня в сыворотке.

В плевральной, перикардиальной и синовиальной жидкости концентрации более 25% от сывороточных значений достигаются только в условиях воспаления.

В кровотоке плода и в околоплодных водах концентрация бензилпенициллина составляет до 50%, а в молоке - до 10% от концентрации в материнской сыворотке.

Выведение

Экскреция бензилпенициллина составляет 85-90% через почки, до 70% в активной форме, остальные в виде неактивных метаболитов, например, таких как пеницилловая кислота. От 80 до 90% бензилпенициллина удаляется путем канальцевой секреции и от 10 до 20% путем клубочковой фильтрации.

Новорожденные и младенцы имеют более низкую экскреционную способность. В течение первых недель жизни период полувыведения составляет 3 часа, после второй недели жизни - 1,4 часа.

Небольшая часть бензилпенициллина выделяется с желчью. Выведение с желчью соответствует концентрации в сыворотке. В пузырной желчи имеет место обогащение от 2 до 3 раз.

Доклинические данные о безопасности

Острая токсичность

Токсичность бензилпенициллина очень низкая. В экспериментах на животных после парентерального введения обнаружены только низкие острые токсические эффекты.

Хроническая токсичность

7096 - 2019

Исследования на животных по поводу повторной дозы токсичности бензилпенициллина отсутствуют.

Мутагенный и онкогенный потенциал

Мутагенный эффект бензилпенициллина недостаточно изучен. Несколько бактериальных тестов не выявили признаков индукции генных мутаций. Тесты *in vitro* и *in vivo* на обнаружение хромосомных aberrаций методологически неадекватны, но не дают никаких соответствующих подозрений.

Долгосрочных исследований бензилпенициллина на животных по поводу онкогенного потенциала не проводилось.

Репродуктивная токсичность

Бензилпенициллин проникает через плаценту. Через 1-2 часа после введения в эмбриональной сыворотке достигается концентрация, соответствующая значениям материнской сыворотки. Предыдущий опыт работы беременными женщинами и исследования на крысах, кроликах и обезьянах не показали никаких признаков тератогенного потенциала.

ОБЩЕСТВЕННАЯ КОМИССИЯ ПО ПРОВЕДЕНИЮ
РЕПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Показания для применения

Бициллин[®]-3 применяется для лечения и профилактики инфекций, вызванных микроорганизмами, высокочувствительными к пенициллину:

Бициллин[®]-3 *используется для лечения следующих заболеваний:*

- Острый тонзиллит
- Скарлатина
- Рожь (хроническая), эризипеллоид
- Раневые инфекции, укушенные раны
- Сифилис
- Другие инфекции, вызванные трепонемой (фрамбезия, тропический сифилис, пинта).

Бициллин[®]-3 *используется для профилактики следующих заболеваний:*

- Рецидивы ревматизма
- Ревматическая лихорадка (хорея, заболевания сердца ревматической этиологии)
- Постстрептококковый гломерулонефрит
- Рожь.

При применении препарата необходимо учитывать официальные руководства по надлежащему использованию антибактериальных средств.

Способ применения и дозы

Только для глубоких внутримышечных инъекций.

Нельзя вводить подкожно, внутривенно, эндолюмбально, а также в полости тела.

Не вводить вблизи артерии или нерва. Инъекция вблизи нервов или в нервы может привести к необратимым неврологическим повреждениям.

Вводят глубоко внутримышечно в верхний наружный квадрант ягодичной мышцы в дозе 300 тыс. ЕД. При необходимости 2-х инъекций их делают в

разные ягодичцы. Повторные инъекции производят на 4 сут. после ^{№ 0 25} предыдущей инъекции.

В дозе 600 тыс. ЕД вводят 1 раз в 6 дней.

7096 - 2019

При лечении первичного и вторичного сифилиса разовая доза препарата составляет 1.8 млн. ЕД. Курс лечения состоит из 7 инъекций. Первая инъекция проводится в дозе 300 тыс. ЕД, вторая инъекция - через 1 сут. в полной дозе, последующие инъекции проводят 2 раза в неделю.

При лечении вторичного рецидивного и скрытого раннего сифилиса для первой инъекции используется доза 300 тыс. ЕД., для последующих инъекций - 1.8 млн. ЕД. Инъекции проводят 2 раза в неделю. Курс лечения - 14 инъекций.

При почечной недостаточности дозы снижаются в соответствии с клиренсом креатинина (КК): при КК от 10 до 50 мл/мин вводят 75% от суточной дозы препарата, при КК менее 10 мл/мин вводят 25-50% от суточной дозы препарата. С осторожностью следует назначать препарат при печеночной недостаточности.

Дозирование у пациентов, находящихся на гемодиализе

Бензилпенициллин выводится во время гемодиализа. Исследования показали, что диализ на уровне бензилпенициллина в плазме отсутствует, поэтому следует принимать решение о том, будут ли пациенты с диализом лечиться препаратом. Подбирать дозу для пожилого пациента следует осторожно, обычно начиная с самой маленькой дозы и выявляя нарушения функции печени, почек или сердечной функции, наличие сопутствующих болезней и действие другой лекарственной терапии.

Максимально допустимый объем инъекции для одного участка составляет 5 мл. Используют только свежеприготовленные суспензии.

Суспензию препарата после приготовления вводят немедленно глубоко внутримышечно в верхний наружный квадрат ягодичной мышцы, используя иглу размером минимум 0,8-0,9 мм.

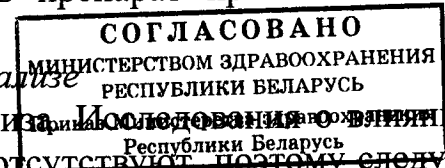
Перед введением дозы необходимо убедиться в том, что конец инъекционной иглы не находится в кровеносном сосуде. Для того чтобы избежать случайного внутрисосудистого введения препарата, рекомендуется перед проведением внутримышечной инъекции произвести аспирацию (поршневая проба) с целью выявления возможного попадания иглы в сосуд. Если во время инъекции происходит аспирация крови или возникает боль, то инъекция должна быть прекращена.

При повторных дозах необходимо изменять участок введения препарата.

Вводят путем глубокой внутримышечной инъекции в наружный верхний ягодичный квадрант. Для детей предпочтительнее введение в передненаружную область бедра (четырёхглавую мышцу бедра). При хорошем развитии мышечной массы для инъекций можно использовать дельтовидную мышцу.

Препарат следует вводить как можно медленнее, не прилагая значительных усилий. После инъекции место укола не массировать и не растирать.

При задержке введения немедленно после приготовления изменяются физические и коллоидные свойства суспензии, в результате чего может затрудняться ее движение через иглу шприца.



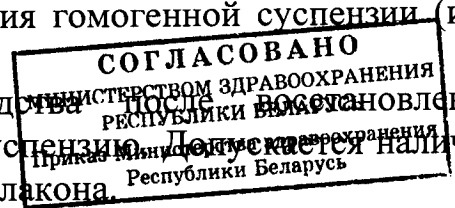
При случайном подкожном введении могут наблюдаться болезненные уплотнения. В таких случаях помогают пакеты со льдом. У младенцев и детей младшего возраста во избежание повреждения седалищного нерва, область верхнего наружного ягодичного квадранта должна использоваться в качестве области для инъекций лишь в исключительных случаях (например, обширные ожоги).

Эффективность и безопасность применения у детей не исследованы.

Инструкция по восстановлению лекарственного средства перед введением.

Для приготовления суспензии используют стерильную воду для инъекций, изотонический раствор натрия хлорида или 0,25-0,5% раствор новокаина (5-6 мл), готовят ex tempore. Растворитель во флакон вводят медленно, со скоростью 5 мл за 20-25 с. Флакон со смесью осторожно встряхивают в направлении его продольной оси до образования гомогенной суспензии (или взвеси).

Полученные растворы лекарственного средства представляют собой белую или почти белую суспензию. Допускается наличие пузырьков на поверхности суспензии у стенок флакона.



Побочное действие

Побочные эффекты перечислены по частоте возникновения:

очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота не известна (частота не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Инфекционные и паразитарные заболевания

Часто: кандидоз.

Частота не известна: при длительной терапии возможно развитие суперинфекции устойчивыми микроорганизмами.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень редко: гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, эозинофилия, лимфаденопатия, гипокоагуляция.

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: аллергические реакции: крапивница, отек Квинке, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, лихорадка, боль в суставах, анафилактический шок и анафилактоидные реакции (астма, пурпура, желудочно-кишечные симптомы), гиперчувствительность (включая аллергический васкулит, зуд, реакции, подобные сывороточной болезни).

Частота не известна: При лечении сифилиса, в результате бактериолиза может развиваться реакция Яриша-Герксгеймера (обычно от 2 до 12 часов после первой дозы), характеризующаяся лихорадкой, ознобом, общей и очаговой симптоматикой. У пациентов с дерматомикозом могут возникать парааллергические реакции, так как между пенициллинами и метаболитами дерматофитов существует общая антигенность.

Нарушения со стороны нервной системы

Редко: головная боль, невралгия, нервозность, тремор, головокружение, сонливость, спутанность сознания, тревожность, эйфория, поперечный миелит, судороги, кома, синдром Уанье (который проявляется различными симптомами)

со стороны ЦНС, такими как острое возбуждение, со спутанностью сознания, зрительными и слуховыми галлюцинациями и страхом надвигающейся смерти, также могут возникнуть другие симптомы, связанные с этим синдромом, такие как психоз, судороги, головокружение, шум в ушах, цианоз, сердцебиение, тахикардия и/или ненормальное вкусовое восприятие).

НД РБ

Нарушения со стороны органа зрения

Редко: помутнение зрения, слепота.

7096 - 2019

Нарушения со стороны сердца

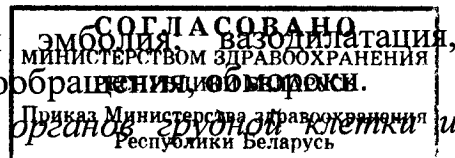
Редко: тахикардия, учащенное сердцебиение.

Очень редко: остановка сердца.

Нарушения со стороны сосудов

Редко: гипотензия.

Очень редко: легочная гипертензия, легочная эмболия, вазодилатация, вазовагальные реакции, нарушение мозгового кровообращения, обмороки.



Нарушения со стороны дыхательной системы, средостения и органов грудной клетки и

Редко: гипоксия, апноэ, одышка, эозинофильные легочные инфильтраты, бронхоспазм.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: диарея, тошнота.

Нечасто: стоматит, глоссит.

Частота не известна: рвота, кровь в стуле, кишечный некроз.

Если во время терапии развивается диарея, следует рассмотреть вероятность развития псевдомембранозного колита.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Частота не известна: гепатит, холестаз.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень редко: синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, пемфигоид, усиленное потоотделение.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Очень редко: воспаление надкостницы, обострение артрита, миоглобинурия, рабдомиолиз.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Редко: нефропатия, интерстициальный нефрит, увеличение уровня мочевины, креатинина в сыворотке крови, нейрогенный мочевой пузырь.

Очень редко: гематурия; протеинурия; почечная недостаточность.

Нарушения со стороны репродуктивной системы

Очень редко: импотенция; приапизм.

Общие расстройства и реакции в месте введения

Редко: боль в месте инъекции, отек, кровоизлияния, целлюлит, слабость, астения.

Очень редко: инфильтраты в месте инъекции, воспаление, абсцесс, некроз, атрофия, экхимозы и язва кожи, а также нейрососудистые реакции, включая тепло, спазмы сосудов, бледность, гангрена, онемение конечностей, цианоз конечностей и сосудисто-нервные повреждения, синдром Николау (острая медикаментозная эмболия сосудов кожи).

У детей возможно развитие местных реакций на введение препарата НД РБ

Лабораторные и инструментальные данные

• У пациентов, получающих 10 миллионов МЕ (эквивалент 2 0619) бензилпенициллина или более в сутки часто развивается положительная прямая проба Кумбса (> 1% до <10%). После отмены пенициллина результаты прямой антиглобулиновой пробы могут оставаться положительными от 6 до 8 недель.

• Определение белка в моче с использованием методик осаждения (сульфосалициловая кислота, трихлоруксусная кислота), метода Фолина-Чикальтеу-Лоури или биуретового метода может привести к получению ложноположительных результатов. Поэтому определение белка в моче должно проводиться с помощью других методов.

• Определение мочевых аминокислот с использованием нингидринового метода может также дать ложноположительные результаты.

• Пенициллины связываются с альбумином. При электрофорезе для определения альбумина, дисальбуминемии.

• Во время терапии бензилпенициллином неферментное обнаружение глюкозы и уробилиногена в моче может дать ложноположительные результаты.

• Во время терапии бензилпенициллином определение 17-кетостероидов (с помощью реакции Циммермана) в моче может дать увеличенные значения.

Сообщение о нежелательных побочных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях и неэффективности лекарственных препаратов.

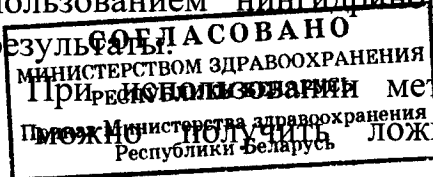
Если у пациента возникают какие-либо нежелательные реакции, ему рекомендуется проконсультироваться с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов. Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

Противопоказания

• Гиперчувствительность к компонентам препарата, другим препаратам группы пенициллина и другим бета-лактамам антибиотикам, к прокаину, бензатину;

• Тяжелые реакции гиперчувствительности немедленного типа (например, анафилаксия) к другим бета-лактамам антибиотикам (например, цефалоспорины, карбапенемы или монобактамы) в анамнезе;

• Повышенная чувствительность к местным анестетикам эфирного типа, сульфаниламидам, парабенам в связи с наличием возможной перекрестной



чувствительности (см. раздел «Меры предосторожности»); 7096 - 2019

- Известный дефицит псевдохолинэстеразы, приводящий к значительному снижению активности фермента.
- Лечение новорожденных с врожденным сифилисом с неврологическими симптомами;
- Бициллин®-3 нельзя вводить подкожно, внутривенно, внутриаартериально, эндолюмбально, в полости тела, а также в ткани с нарушенной перфузией.

С осторожностью: беременность, период лактации, почечная недостаточность, аллергические заболевания, включая бронхиальную астму, поллиноз (в т.ч. в анамнезе), псевдомембранозный колит.

Передозировка

Симптомы

Применение высоких доз бета-лактамных антибиотиков, особенно при почечной недостаточности, может вызвать развитие энцефалопатий (нарушение сознания, двигательные нарушения, эпилептиформные припадки, судороги). Бензилпенициллин прокаин в низких токсичных дозах стимулирует центральную нервную систему (ЦНС), в высокотоксичных дозах приводит к депрессии центральных функций.

Инттоксикация прокаином развивается в 2 этапа:

1. стимуляция:

- со стороны ЦНС: периоральная парестезия, возбуждение, делирий, судороги (тонико-клонические);
- со стороны сердечно-сосудистой системы: увеличение частоты сердечных сокращений, повышение артериального давления крови;

2. депрессия:

- со стороны ЦНС: кома, остановка дыхания;
- со стороны сердечно-сосудистой системы: слабый пульс, падение артериального давления, остановка сердца.

У больных с начинающейся интоксикацией прокаином отмечаются беспокойство, чувство страха, жалобы на покалывания, особенно на языке и губах, зрительные и звуковые галлюцинации, подергивания мышц, которые являются предвестниками надвигающихся генерализованных приступов. При прогрессирующей интоксикации ЦНС наблюдаются растущие нарушения функции ствола мозга с симптомами угнетения дыхания, комой и даже смертью.

Снижение артериального давления является первым признаком токсического воздействия на сердечно-сосудистую систему.

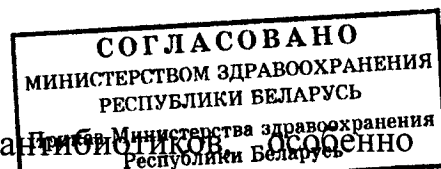
Лечение:

Особых мер при передозировке препарата Бициллин®-3, кроме прекращения применения препарата, не требуется.

Если имеются подозрения на передозировку, рекомендуется проводить клинический контроль и симптоматическое лечение.

Бензилпенициллин удаляется гемодиализом.

Прокаиновые интоксикации возможно ожидать только при случайном внутрисосудистом введении Бициллина®-3.



В случае интоксикации прокаином аналептики центрального действия противопоказаны.

Меры предосторожности

7096 - 2019

Общие

Пенициллин следует использовать с осторожностью у лиц с аллергией и/или бронхиальной астмой в анамнезе. Следует проявлять осторожность, чтобы избежать внутривенного или внутриартериального введения или инъекций в крупные периферические нервы и кровеносные сосуды или вблизи них, так как такие инъекции могут привести к нервно-сосудистым повреждениям.

При случайном внутривенном введении депо пенициллина может наблюдаться синдром Уанье, характеризующийся страхом смерти, атактичностью, нарушениями зрения, шумом в ушах, головными головокружениями или тахикардией, которые обусловлены прокаиновой интоксикацией. Как правило, эти симптомы полностью исчезают в течение 30 минут. Если случай тяжелый, рекомендуется парентеральное введение седативных средств. Зарегистрированы также летальные исходы.

После случайного непреднамеренного внутриартериального введения Бициллина®-3, особенно у детей, может возникнуть синдром Николау. В дополнение к местным симптомам, связанных с ишемией (боль, бледность, отек и образование пузырей с последующим некрозом в зависимости от величины закупоренной артерии), возможно развитие вялого паралича конечности, в редких случаях – параплегии; возможны также тяжелые формы с шоком и коагулопатией потребления, из отдаленных осложнений наблюдаются гематурия и кровавый стул.

Небольшой процент пациентов чувствителен к прокаину.

Если есть история чувствительности, следует провести обычный тест: ввести внутривенно 0,1 мл 1-2% раствора прокаина. Развитие эритемы, волдырей, жара или повреждений кожи указывает на гиперчувствительность к прокаину. Гиперчувствительность следует лечить обычными методами. Препараты бензилпенициллина прокаина не следует использовать. Антигистаминные препараты могут использоваться в лечении реакций на прокаин.

Применение антибиотиков может привести к чрезмерному росту нечувствительных микроорганизмов. Большое значение имеет постоянное наблюдение за пациентом. Если во время терапии появляются новые инфекции, вызванные бактериями или грибами, следует прекратить введение препарата и принять соответствующие меры.

При длительной терапии бициллином, особенно высокими дозами, следует периодически оценивать функции почек и системы кроветворения.

При первичных коагулопатиях и медикаментозном снижении коагуляции, например, на фоне применения кумаринов введение препарата не рекомендуется.

У пациентов с сахарным диабетом ожидается отсроченное всасывание препарата из внутримышечного депо.

Лечение сифилиса может привести к реакции Яриша-Герксгеймера.

Через 2-12 часов после введения депо пенициллина могут возникнуть головная боль, лихорадка, потливость, озноб, боль в мышцах и суставах, тошнота,

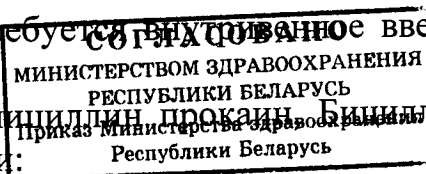
СОГЛАСОВАНО
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

тахикардия, повышение и последующее падение артериального давления. Через 10-12 часов симптомы проходят. Если такие реакции происходят, немедленно свяжитесь с врачом, который проконтролирует показатели жизненно важных функций и назначит соответствующие мероприятия в зависимости от тяжести состояния.

При лечении сифилиса успех терапии должен быть продемонстрирован соответствующим обследованием. Для лечения сифилиса препарат может применяться у пациентов без ВИЧ, за исключением поздних латентных периодов и нейросифилиса.

У пациентов с ВИЧ для лечения сифилиса требуется **суггированное** введение бензилпенициллина.

Так как в состав препарата входит бензилпенициллин прокаиин Бициллин®-3 следует применять с особой осторожностью при:



- миастении;
- нарушениях проводящей системы сердца;
- сердечной недостаточности.

Если имеется аллергия на прокаин, возможна перекрестная аллергия на другие эфирные местные анестетики и химически связанные вещества в форме парагрупповой аллергии. Химическая основа этой группы аллергии связана с бензольным кольцом.

Метгемоглобинемия

Зарегистрированы случаи метгемоглобинемии в связи с применением местного анестетика. Хотя все пациенты подвержены риску метгемоглобинемии, пациенты с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, врожденной или идиопатической метгемоглобинемией, сердечной или легочной недостаточностью, младенцы в возрасте до 6 месяцев и при одновременном воздействии окислителей или их метаболитов риск развития состояния с клиническими проявлениями больше, если у пациентов должны использоваться местные анестетики. Рекомендуется тщательный мониторинг симптомов и признаков метгемоглобинемии.

Признаки метгемоглобинемии могут возникать остро или через несколько часов после воздействия и характеризуются цианозом кожи и/или аномальным окрашиванием крови. Уровень метгемоглобина может продолжать увеличиваться; поэтому необходимо немедленно начать лечение для предотвращения более серьезных побочных эффектов со стороны центральной нервной и сердечно-сосудистой системы, включая судороги, кому, аритмии и смерть. Необходимо отменить введение препарата и любых других окислителей. В зависимости от тяжести признаков и симптомов пациенты могут по-разному реагировать на поддерживающую терапию, то есть кислородную терапию, гидратацию. Более тяжелые клинические проявления могут потребовать лечения метиленовым синим, обменного переливания или гипербарической оксигенации.

Рекомендуется информировать пациентов, что применение местных анестетиков может вызвать метгемоглобинемию, серьезное заболевание, которое необходимо немедленно лечить. Предупредить пациентов или лиц, осуществляющих уход, немедленно обратиться к врачу, если они или кто-либо

из находящихся под их опекой испытывают следующие признаки или симптомы: бледная, серая или синего цвета кожа (цианоз); головная боль; учащенное сердцебиение; нерегулярное дыхание; головокружение или слабость.

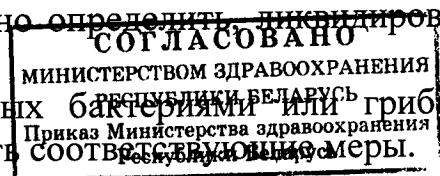
7096 - 2019

Лабораторные тесты

Необходимо учитывать, что применение недостаточных доз или слишком раннее прекращение лечения часто приводит к появлению резистентных штаммов возбудителей. При длительном лечении необходимо следить за ростом резистентности микробов.

После завершения лечения следует культурально определить, дискрированы ли стрептококки.

При развитии вторичных инфекций, вызванных бактериями или грибами, следует прекратить введение препарата и принять соответствующие меры.



Использование у пациентов пожилого возраста

Клинические исследования пенициллина и пенициллина прокаина не включают достаточное количество пациентов в возрасте 65 лет. Сообщения о клиническом опыте не выявили различия в ответах пожилых и молодых пациентов. В целом подбор дозы для пожилого пациента должен проводиться с осторожностью, обычно начинать надо с низших величин диапазона дозирования, с учетом большей частоты снижения функции печени, почек или сердечной функции и сопутствующих болезней или другой лекарственной терапии. Этот препарат, как известно, существенно выделяется почками, и риск токсических реакций на этот препарат может быть больше у больных с нарушениями функции почек. Так как пожилые пациенты более склонны к снижению почечной функции, следует позаботиться о подборе дозы, и может быть полезен мониторинг почечной функции.

Особые указания

Нельзя вводить подкожно, внутривенно, эндолюмбально, а также в полости тела. При случайном внутрисосудистом введении могут отмечаться преходящее чувство угнетения, тревоги и нарушения зрения (синдром Уанье). Для того чтобы избежать внутрисосудистого введения препарата, рекомендуется перед проведением внутримышечной инъекции произвести аспирацию с целью выявления возможного попадания иглы в сосуд.

При лечении венерических заболеваний, если имеется подозрение на сифилис, перед началом терапии и затем в течение 4 месяцев необходимо проведение микроскопических и серологических исследований.

В связи с возможностью развития грибковых поражений целесообразно назначать витамины группы В и аскорбиновую кислоту, а при необходимости – нистатин и леворин, при признаках генерализации инфекции – флуконазол.

Необходимо учитывать, что применение препарата в недостаточных дозах или слишком раннее прекращение лечения часто приводит к появлению резистентных штаммов возбудителей.

Предупреждения

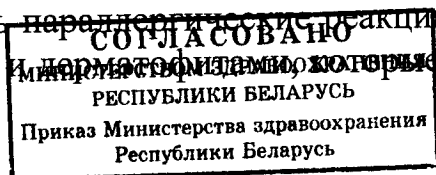
При появлении любой аллергической реакции требуется немедленное прекращение лечения.

В редких случаях возможно развитие анафилактического шока. При появлении первых признаков анафилактического шока должны быть приняты срочные меры для выведения больного из этого состояния: введение норэпинефрина, глюкокортикостероидов, при необходимости проведение искусственной вентиляции легких.

7096 - 2019

Поскольку серьезные аллергические побочные реакции возможны даже при первом введении, должны быть гарантированы медицинский контроль или доступность неотложной помощи в течение не менее 1 часа после введения препарата.

У пациентов с дерматомикозами наблюдались параллельные реакции из-за антигенной ассоциации между пенициллином и дерматофитами, которые могут возникать даже при первом введении.



Анафилаксия

Серьезные и иногда смертельные реакции гиперчувствительности (анафилактические) были зарегистрированы у пациентов на терапии пенициллином. Эти реакции более вероятны у лиц с гиперчувствительностью к пенициллину и/или повышенной чувствительностью к нескольким аллергенам. Так были сообщения о гиперчувствительности на пенициллин у людей, которые испытали тяжелые реакции при лечении цефалоспоринами. До начала терапии с бициллином-3 следует выяснить относительно предыдущих реакций гиперчувствительности на пенициллины, цефалоспорины или другие аллергены.

Антибиотик-ассоциированная диарея

О случаях диареи, связанных с *Clostridium difficile*, сообщается при использовании практически всех антибактериальных средств, в том числе бициллина. Степень тяжести варьирует и может изменяться от легкой диареи до смертельного колита. Лечение антибактериальными средствами изменяет нормальную флору кишечника, что ведет к избыточному росту *Clostridium difficile*. *Clostridium difficile* производит токсины А и В, которые способствуют развитию диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*. Штаммы *Clostridium difficile*, продуцирующие токсины, служат причиной повышенной заболеваемости и смертности, так как эти инфекции могут быть устойчивы к антимикробной терапии и могут потребовать колэктомии. Диарея, ассоциированная с *Clostridium difficile*, должна рассматриваться у всех больных с энтероколитом, развившимся после применения антибиотиков. Тщательный сбор анамнеза необходим, так как диарея, ассоциированная с *Clostridium difficile*, как сообщается, развивается в течение более двух месяцев после введения антибактериальных средств. Если диарея, ассоциированная с *Clostridium difficile*, подозревается или подтверждена, следует прекратить использование антибиотиков, не направленных против *Clostridium difficile*. И назначить соответствующее введение жидкости, электролитов, белковых добавок, лечение антибиотиками, к которым чувствительны *Clostridium difficile*, а также хирургическое – по показаниям.

Способ введения

Не вводить вблизи артерии или нерва.

Инъекция в нерв или вблизи нерва может привести к необратимым

неврологическим повреждениям. Случайное внутрисосудистое введение, в том числе случайная прямая внутриартериальная инъекция или инъекция в непосредственной близости от артерии приводит к тяжелым нервно-сосудистым повреждениям, в том числе поперечному миелиту с постоянным параличом, гангрене, требующей ампутации более проксимальных частей конечностей, некрозу и отторжению тканей, окружающих место инъекции. Такие тяжелые последствия наблюдались при инъекциях в ягодицу, бедро и дельтовидную область. Другие серьезные осложнения при внутрисосудистом введении, которые были зарегистрированы, включают бледность, пятнистость, или цианоз конечностей в дистальных и проксимальных отделах от места инъекций, с последующим образованием отеков, требующих передней и/или задней фасциотомии в нижней части конечности. Вышеописанные серьезные последствия и осложнения наиболее часто происходили у младенцев и маленьких детей.

Не вводить внутривенно или смешивать с другими внутривенными растворами. Имеются сообщения о непреднамеренном внутривенном введении бициллина, которые были связаны с остановкой сердца и дыхания и смертью.

Были зарегистрированы фиброз и атрофия четырехглавой мышцы бедра после неоднократных внутримышечных инъекций препаратов пенициллина в переднелатеральную часть бедра.

Применение при беременности и в период лактации

Беременность

Бензатин бензилпенициллин и бензилпенициллин прокаин проникают через плаценту. Исследования влияния на репродуктивную функцию, выполненные на мышах, крысах и кроликах, не выявили признаков нарушения фертильности или вреда для плода от пенициллина. Опыт применения пенициллина у человека во время беременности не выявил каких-либо доказательств неблагоприятного воздействия на плод.

Тем не менее адекватных и контролируемых исследований на беременных женщинах, доказывающих, что вредное воздействие этих препаратов на плод может быть исключено, не проводилось.

Поскольку исследования на животных не всегда предсказывают реакцию человека, этот препарат следует применять во время беременности, только если явно необходимо, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальные риски для плода.

При беременности препарат, содержащий прокаин, следует применять с осторожностью, даже если особые риски не были установлены.

Бициллин-3 не показан для лечения сифилиса во время беременности.

Лактация

Бензатин бензилпенициллин и бензилпенициллин прокаин проникают в небольших количествах в грудное молоко. Концентрация пенициллина в грудном молоке может достигать от 2 до 15% от уровня в сыворотке материнской крови. Хотя у грудных детей не было зарегистрировано побочных эффектов, следует учитывать возможность сенсбилизации или нарушения кишечной флоры. При необходимости применения препарата в период вскармливания грудью рекомендуется рассмотреть вопрос о прекращении

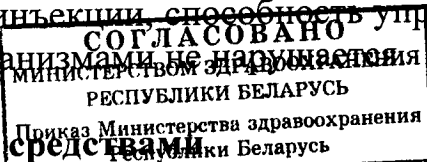
грудного вскармливания. Грудное вскармливание может быть возобновлено после прекращения лечения через 24 часа.

7096 - 2019

Способность лекарственного средства оказывать влияние на поведение или функциональные показатели организма, взаимодействие с табаком, алкоголем, пищевыми продуктами: не выявлена.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Поскольку препарат содержит бензилпенициллин прокаин, в отдельных случаях не может быть исключено, что после инъекции способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами не нарушается.



Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Бактерицидные антибиотики (в т.ч. цефалоспорины, ванкомицин, рифампицин, аминогликозиды) оказывают синергидное действие; бактериостатические (в т.ч. макролиды, хлорамфеникол, линкозамиды, тетрациклины) - антагонистическое. Диуретики, аллопуринол, фенилбутазон, нестероидные противовоспалительные препараты, снижая канальцевую секрецию, повышают концентрацию пенициллинов. Аллопуринол повышает риск развития аллергических реакций (кожной сыпи).

Лекарственные средства, которые могут усилить эффект и, возможно, увеличить риск побочных реакций.

- *Пробенецид:*

Одновременное введение пробенецида приводит к повышению концентрации в сыворотке и продлению периода полувыведения из организма путем ингибирования канальцевой секреции бензилпенициллина.

- *Салицилаты, фенилбутазон, индометацин и сульфинпиразон:*

также по-разному увеличивают период полувыведения бензилпенициллина.

- *Недеполяризующие миорелаксанты:*

Так как Бициллин®-3 содержит бензилпенициллин прокаин, его действие может быть продлено недеполяризующими миорелаксантами.

- *Физостигмин:*

Так как Бициллин®-3 содержит бензилпенициллин прокаин, его действие может усиливаться действием физостигмина.

Лекарственные средства, которые могут ослаблять эффект препарата

- *Пробенецид:*

Пробенецид ингибирует транспорт пенициллина из спинномозговой жидкости, так что и без того плохое проникновение бензилпенициллина в ткани головного мозга уменьшается при одновременном введении пробенецида.

Другие возможные взаимодействия

- *Сульфаниламиды:*

Так как Бициллин®-3 содержит бензилпенициллин прокаин, может быть снижение эффективности сульфонамидов.

- *Ингибиторы холинэстеразы:*

Поскольку Бициллин®-3 содержит бензилпенициллин прокаин, препарат не должен применяться в сочетании с ингибиторами холинэстеразы. Их влияние на метаболизм прокаина приводит к увеличению токсичности прокаина. Другие

фармакологические свойства ингибиторов холинэстеразы также могут влиять на токсичность прокаина.

7096 - 2019

- *Физостигмин:*

Физостигмин может оказывать защитное действие против токсического действия прокаина в низких дозах.

- *Контрацептивы:*

На фоне терапии препаратом эффективность гормональных контрацептивов может быть нарушена. Поэтому рекомендуется использовать и другие методы контрацепции.

- *Перорально вводимые препараты:*

При возникновении диареи может нарушаться всасывание других перорально вводимых лекарственных средств и их действие может ухудшаться.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

- *Метотрексат:*

Уменьшается экскреция метотрексата (и, следовательно, повышается риск токсичности метотрексата) при совместном применении с бензилпенициллином натрия.

Пациенты, которым вводят местные анестетики, имеют повышенный риск развития метгемоглобинемии при одновременном воздействии следующих препаратов, которые могут включать другие местные анестетики:

Примеры лекарств, связанных с метгемоглобинемией:

Класс	Примеры
Нитраты/Нитриты	нитроглицерин, нитропруссид, оксид азота, оксид азота
Местные анестетики	артикаин, бензокаин, бупивакаин, лидокаин, мепивакаин, прилокаин, прокаин, ропивакаин, тетракаин
Противоопухолевые препараты	циклофосфамид, флутамид, гидроксимочевина, изофамид, расбуриказа
Антибиотики	дапсон, нитрофурантоин, парааминосалициловая кислота, сульфонамиды
Противомаларийные	хлорохин, примахин
Противосудорожные	фенobarбитал, фенитоин, вальпроат натрия
Другие лекарственные средства	ацетаминофен, метоклопрамид, хинин, сульфасалазин

Условия и срок хранения

При температуре не выше 25 °С.
3 года. Не применять по истечении срока годности.
Хранить в местах, недоступных для детей.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Упаковка

По 600000 ЕД и 1200000 ЕД во флаконы стеклянные вместимостью 10 мл.
10 флаконов с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку

из картона.

50 флаконов вместе с 5 инструкциями по медицинскому применению помещают в коробки из картона для поставки в стационары.

НД РБ

7096 - 2019

Предприятие-производитель:

Открытое акционерное общество «Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий «Синтез» (ОАО «Синтез») АСОВАНО
Российская Федерация, 640008, Курганская обл., г. Курган, проспект Конституции, д. 7.

Тел./факс (3522) 48-16-89

e-mail: real@kurgansintez.ru

Интернет-сайт предприятия: www.kurgansintez.ru

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь